

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

C 07 c, 33/02

C 07 c, 33/10

C 07 c, 33/20

A 61 K, 27/00

52

Deutsche Kl.:

12 o, 19/03

12 o, 25

12 o, 20

30 h, 2/36

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2258 349

Aktenzeichen: P 22 58 349.9

Anmeldetag: 29. November 1972

Offenlegungstag: 7. Juni 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

1. Dezember 1971

19. Januar 1972

33

Land:

V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen:

203825

219129

54

Bezeichnung:

Neue organische Verbindungen und Verfahren zu deren Herstellung

61

Zusatz zu:

—

52

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Sandoz AG, Basel (Schweiz)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Wirth, P., Dipl.-Ing.; Dannenberg, G. E. M., Dipl.-Ing.;
Schmied-Kowarzik, V., Dr.; Weinhold, P., Dr.; Gudel, D., Dr.;
Patentanwälte, 6000 Frankfurt

72

Als Erfinder benannt:

Galantay, Eugene Ervin, Liestal (Schweiz)

DT 2258349

2258349

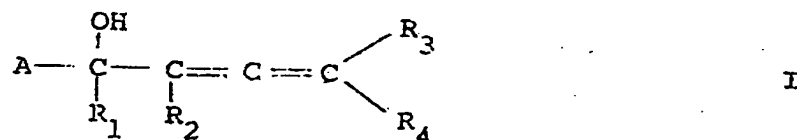
Sandoz AG.
Basel

Case 600-6466

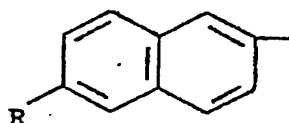
Patentanwält
Dipl.-Ing. P. Wirth
Dr. V. Schmid-Kowarz
Dipl.-Ing. G. Drauzberg
Dr. P. V. ... Dr. D. Gudel
6 Frankfurt a. M., Gr. Schenkerstr. 39

Neue organische Verbindungen und Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,

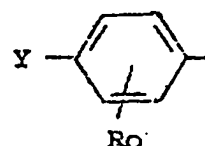


worin R_1 für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen, R_2 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R_3 und R_4 jeweils für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen stehen mit der Massgabe, dass zumindest einer der Substituenten R_3 und R_4 Wasserstoff bedeutet, falls R_2 für Methyl steht, A Gruppen der Formeln



(a)

oder



(b)

bedeutet, worin R für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-

309823/1088

BAD ORIGINAL

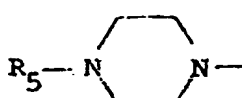
2258349

gruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylthio- oder Alkylthio-Gruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder die Difluormethoxygruppe steht, R Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom und Y Brom, Jod, eine tert. Butyl- oder Isobutylgruppe, eine Cyclohexyl-, eine Cyclohexenyl-, eine Phenyl- oder eine durch Fluor, Chlor, Brom, eine Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Gruppen der Formeln



(c)

oder



(d)

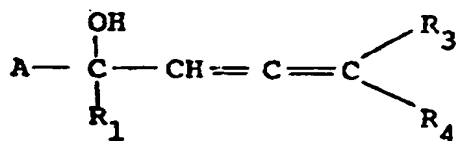
worin R_5 für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen steht, substituierte Phenylgruppe bedeuten

sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Die Verbindungen der Formel I, worin A für die Struktur (b) und Y für Gruppen der Formel (c) oder (d) stehen, können in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden und umgekehrt.

Erfindungsgemäss gelangt man entweder

a) zu Verbindungen der Formel Ia,

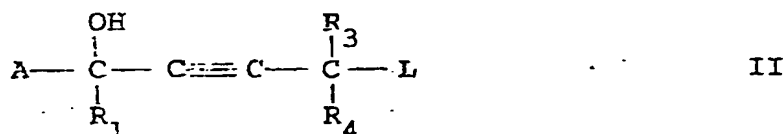


Ia

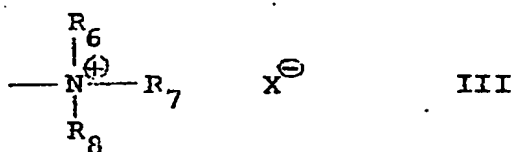
309823/1088

2258349

worin A, R₁, R₃ und R₄ obige Bedeutung besitzen, indem man auf Verbindungen der Formel II,



worin A, R₁, R₃ und R₄ obige Bedeutung besitzen, und L für eine Tetrahydrofuran-2-yloxy-, eine Tetrahydropyran-2-yloxy-, oder eine 4-Methoxytetrahydropyran-4-yloxy-Gruppe, Fluor, Chlor, Brom oder Jod, eine Alkylsulfonylgruppe, worin der Alkylrest substituiert oder unsubstituiert ist, eine Arylsulfonyloxygruppe, worin der Arylrest aus Naphthyl oder einer substituierten oder unsubstituierten Phenylgruppe besteht, oder eine Gruppe der Formel III,



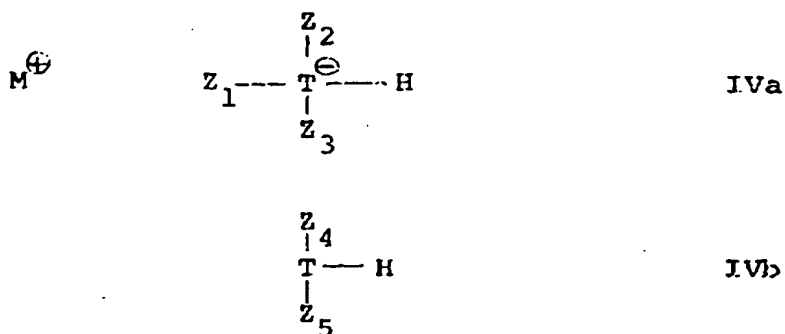
steht, worin R₆ und R₇ gleich oder verschieden sind und jeweils eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder R₆ und R₇ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Homopiperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, die jeweils unsubstituiert oder durch 1-3 Alkylgruppen mit jeweils 1-4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, bilden,

3: 822/1088

2258349

R_8 eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet und X^\ominus für ein Anion einer Mineralsäure oder einer organischen Sulfonsäure steht, mit der Massgabe, dass das Anion einer Mineralsäure nicht das Fluoridjod ist,

Diboran oder ein reduktives komplexes Metallhydrid der Formeln IVa oder IVb,



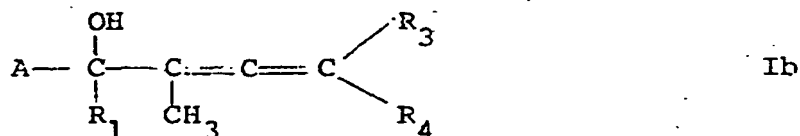
worin T für ein dreiwertiges Uebergangselement, Aluminium, Bor oder Gallium, Z_1 , Z_2 und Z_3 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxyalkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, M ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall und Z_4 und Z_5 , die gleich oder verschieden sind, und jeweils Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeuten, in einem aprotischen Medium, das

309823/1088

2258349

für die Reaktion nicht nachteilig ist, einwirken lässt, oder

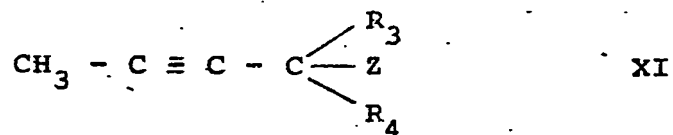
b) zu Verbindungen der Formel Ib,



worin A, R₁, R₃ und R₄ obige Bedeutung besitzen, indem man Verbindungen der Formel V,



worin A und R₁ obige Bedeutung besitzen, mit einem Grignard-Reagens, das unter Verwendung von Verbindungen der Formel XI,



worin R₃ und R₄ obige Bedeutung besitzen und Z für Brom, Chlor oder Jod steht, erhalten wird, umgesetzt und das Reaktionsprodukt hydrolysiert.

309823/1088

2258349

Das im Abschnitt a) angegebene Verfahren kann wie nachfolgend beschrieben durchgeführt werden:

Das bei dieser Reaktion verwendete aprotische Medium kann beispielsweise aus einem Aether, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, aus einem aromatischen Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol oder Pyridin oder aus einem gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoff, wie Pentan, Hexan oder Octan, bestehen. Vorzugsweise wird jedoch dasjenige Lösungsmittel verwendet, das in der Lage ist, die Verbindungen der Formel II bei derjenigen Temperatur zu lösen, bei der die Reaktion durchgeführt wird. Das Medium kann entweder aus einem Lösungsmittel oder aus einem Gemisch von Lösungsmitteln bestehen.

Die Reaktion wird beispielsweise bei Temperaturen zwischen -40 und $+120^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei -10° und $+50^{\circ}\text{C}$, insbesondere jedoch bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt. Bei Anwendung höherer Temperaturen wird die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert, bei Anwendung niedriger Temperaturen erhält man jedoch reinere Produkte. Die Reaktion wird vorzugsweise unter Ausschluss von Feuchtigkeit und in einer inerten Gasatmosphäre, beispielsweise in einer Stickstoffatmosphäre, durchgeführt. Die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ia können unter Verwendung an sich bekannter Methoden, beispielsweise durch sorgfältige Zugabe einer kleinen Menge Wasser oder wässriger Natriumsulfatlösung zum Reaktionsgemisch nach Beendigung der Umsetzung

309823/1088

2258349

Abfiltrieren der anorganischen Nebenprodukte oder Hydrolyseprodukte des komplexen Metallhydrids und anschliessende Abtrennung der Verbindungen der Formel Ia aus der organischen Phase durch Ausfällung, Extraktion, Kristallisation, Chromatographie oder flüssig-flüssig-Extraktion isoliert werden.

Falls in den Verbindungen der Formel II L für eine Alkylsulfonylgruppe steht, kann diese bis zu 16, jedoch auch mehr, Kohlenstoffatome enthalten, beispielsweise eine Methansulfonyloxy-, Äthansulfonyloxy-, 3-Chlorpropansulfonyloxy- und 1-Hexandecansulfonyloxy-Gruppe sein. Bevorzugt verwendete Alkylsulfonyloxy-Gruppen enthalten 1-6 Kohlenstoffatome. Falls L für eine substituierte Phenylsulfonyloxygruppe steht, kann diese mono- oder poly-substituiert sein, und als Substituenten können beispielsweise Alkylgruppen mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppen mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogen- und Nitrogruppen verwendet werden. Falls R_6 , R_7 oder R_8 für Alkylgruppen stehen, können diese geradekettig oder verzweigt sein, wobei geradekettige Alkylgruppen bevorzugt werden. Der bevorzugte Rest ist jedoch Methyl.

In der Formel IVa wird M^{\oplus} aus Gründen der Einfachheit als einwertig angegeben, obwohl Erdalkalimetall-Kationen zweiwertig sind. Beispielsweise kann M für Lithium-, Kalium-, Kalzium und Magnesiumionen stehen. Als Verbindungen der Formeln IVa und IVb können beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumdihydro-bis(2-methoxyäthoxy)aluminat, Lithiumgalliumhydrid, Magnesiumaluminiumhydrid,

303823/1088

BAD ORIGINAL

2258349

Lithiumdiisobutylmethylaluminiumhydrid, Lithiumtrimethoxyaluminiumhydrid, Natriumaluminiumdiäthylhydrid und Diäthylaluminiumhydrid verwendet werden, wobei jedoch Lithiumaluminiumhydrid bevorzugt wird.

Das im Abschnitt b) angegebene Verfahren kann wie nachfolgend beschrieben durchgeführt werden:

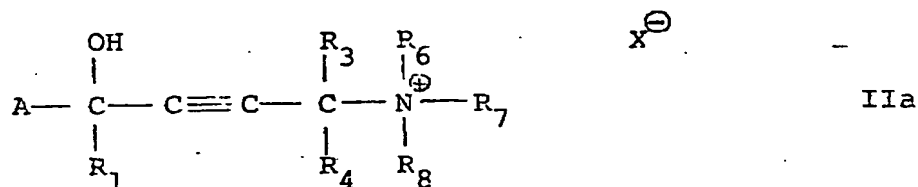
Die Umsetzung der Grignard-Verbindung mit Verbindungen der Formel V und die nachfolgende Hydrolyse kann unter Verwendung an sich bekannter Methoden durchgeführt werden. Hierbei verwendet man als Lösungsmittel Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol und Toluol. Bevorzugte Temperaturen betragen zwischen -10 und $+90^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise zwischen $+25$ und $+65^{\circ}\text{C}$. Bei der Umsetzung der Grignard-Verbindung mit Verbindungen der Formel V ist es günstig, jede Feuchtigkeit auszuschliessen und in Inertgasatmosphäre, beispielsweise Stickstoff- oder Argonatmosphäre, zu arbeiten. Die Hydrolyse wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, beispielsweise durch Zugabe von Wasser, einer wässrigen Natriumsulfatlösung, einer wässrigen Ammoniumchloridlösung oder einer verdünnten Säure zum Reaktionsgemisch. Das Grignard-Reagens erhält man auf an sich bekannte Weise.

Die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ib können auf an sich bekannte Weise isoliert werden.

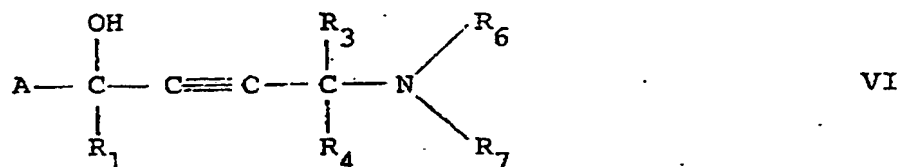
309823/1088

2258349

Zu Verbindungen der Formel II, worin L für die Gruppe der Formel III steht, d.i. zu Verbindungen der Formel IIa,



worin A, X^{\ominus} , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 und R_8 obige Bedeutung besitzen, kann man gelangen, indem man Verbindungen der Formel VI,



worin A, R_1 , R_3 , R_4 , R_6 und R_7 obige Bedeutung besitzen, durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel VII,



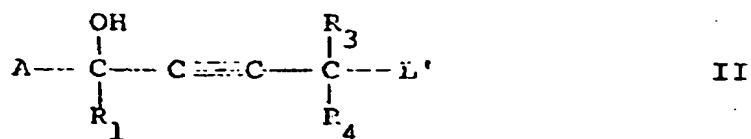
worin R_8 und X obige Bedeutung besitzen, quartärnisiert.

Die obige Quartärnisierung kann auf an sich bekannte Weise, beispielsweise in einem Lösungsmittel, wie Aceton, bei Temperaturen zwischen -20° und $+30^{\circ}$ C durchgeführt werden, wobei weder das Lösungsmittel, noch die Temperatur kritisch sind. Als Verbindung der Formel III verwendet man vorzugsweise Methyljodid. In der Formel VII entspricht X in seiner Bedeutung X^{\ominus} , ist jedoch kovalent gebunden.

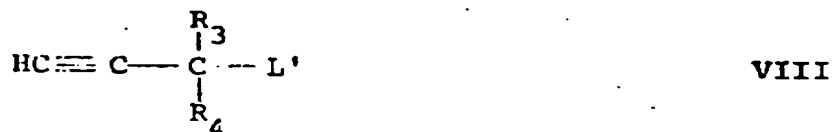
309823/1088

2258349

Verbindungen der Formel II, worin L eine Tetrahydrofuran-2-yloxy-, Tetrahydropyran-2-yloxy- oder eine 4-Methoxy-tetrahydropyran-4-yloxy-Gruppe bedeuten, d.i. Verbindungen der Formel IIb,



worin A, R₁, R₃ und R₄ obige Bedeutung besitzen und L' eine Tetrahydrofuran-2-yloxy, Tetrahydropyran-2-yloxy- oder 4-Methoxy-tetrahydropyran-4-yloxy-Gruppe bedeutet, können erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel V mit einer Grignard-Verbindung, die man durch Umsetzung von Verbindungen der Formel VIII,



worin R₃, R₄ und L' obige Bedeutung besitzen, mit Aethylmagnesiumbromid erhält, umgesetzt.

Die Herstellung des Grignard-Reagens und dessen nachfolgende Umsetzung mit Verbindungen der Formel V kann auf an sich bekannte Weise erfolgen.

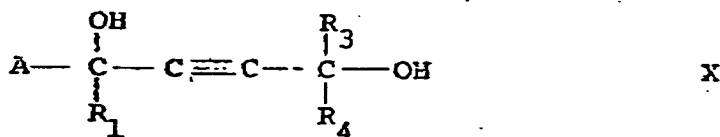
309823/1088

2258349

Verbindungen der Formel II, worin I. für Fluor, Chlor oder Brom steht, d.h. Verbindungen der Formel IIc,



worin A, R₁, R₃ und R₄ obige Bedeutung besitzen, und Hal für Fluor, Chlor oder Brom steht, können erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel X,



worin A, R₁, R₃ und R₄ obige Bedeutung besitzen, mit Thionylchlorid oder -bromid, Phosphorpentachlorid oder -bromid oder einem aliphatischen oder aromatischen Sulfonylfluorid beispielsweise Benzolsulfonylfluorid, Tosylfluorid oder Mesylfluorid, in einem organischen Lösungsmittel, wie Hexan, Benzol oder Dimethoxyglycol umgesetzt. Die Chlorierungs- und Bromierungsreaktionen sollen zweckmässigerweise in Gegenwart einer tert. Base, beispielsweise Pyridin, durchgeführt werden und die Reaktionstemperatur soll vorzugsweise zwischen 0 und 20° C betragen. Die Fluorierungsreaktion soll vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150° C erfolgen.

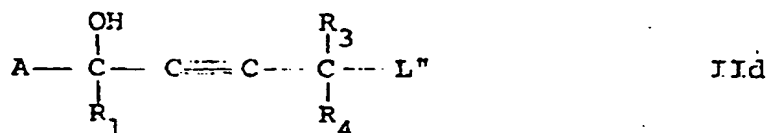
309823/1088

BAD ORIGINAL

2258349

Verbindungen der Formel II, worin L für ein Jodid steht, können erhalten werden, indem man entsprechende Verbindungen der Formel II, worin L für Chlorid steht, mit Natriumjodid in Aceton umsetzt, wobei die Reaktion in an sich bekannter Weise erfolgt.

Verbindungen der Formel II, worin L für eine Alkylsulfonyloxy- oder eine Arylsulfonyloxygruppe steht, d.i. Verbindungen der Formel IIId,



worin A, R_1 , R_3 und R_4 obige Bedeutung beistzen, und L'' für eine Alkylsulfonylgruppe, worin der Alkylrest substituiert oder unsubstituiert ist, oder eine Arylsulfonylgruppe worin der Arylrest aus Naphthyl oder einer substituierten oder unsubstituierten Phenylgruppe besteht, steht, kann man erhalten, indem man Verbindungen der Formel X mit einem geeigneten Alkyl- oder Arylsulfonylchlorid, beispielsweise mit Methansulfonylchlorid, 3-Chlorpropansulfonylchlorid, 1-Hexadecansulfonylchlorid, 4-Toluolsulfonylchlorid oder 2-Naphthalinsulfonylchlorid, umsetzt.

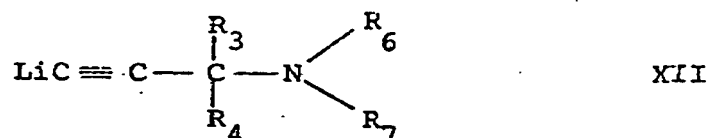
Die obige Umsetzung kann in an sich bekannter Weise erfolgen, wobei man als Lösungsmittel Pyridin verwendet und als Reaktionstemperatur zweckmässigerweise Raumtemperatur.

309823/1088

2258349

Die Verbindungen der Formeln IVa, IVb, V und XI sind entweder bekannt oder können auf an sich bekannte Weise aus bekannten Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

Zu Verbindungen der Formel VI, die zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIa verwendet werden, kann man gelangen, indem man Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel XII,



worin R_3 , R_4 , R_6 und R_7 obige Bedeutung besitzen, umgesetzt.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel XII erfolgt zweckmässigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50° C, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Als Reaktionsmedium erhält man zweckmässigerweise ein organisches Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran.

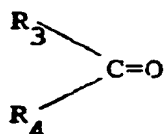
Zu Verbindungen der Formel VI kann man auch gelangen, indem man Verbindungen der Formel XIII,



309823/1088

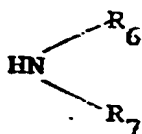
2258349

worin A und R_1 obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen, die durch Kondensation von Verbindungen der Formel XIV,



XIV

worin R_3 und R_4 obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der Formel XV



XV

worin R_6 und R_7 obige Bedeutung besitzen, erhalten werden, umgesetzt.

Das Umsetzungsprodukt von Verbindungen der Formel XIV mit Verbindungen der Formel XV wird vorzugsweise unter Bedingungen erhalten, wobei Wasser abgespalten wird, falls einer der Substituenten R_3 und R_4 eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzt. Diese Umsetzung wird vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 130° C durchgeführt, wenn einer der Substituenten R_3 und R_4 eine Alkylgruppe bedeutet, vorzugsweise bei höheren Temperaturen, beispielsweise bei Siedetemperatur, in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie p-Toluolsulfonsäure. Hierbei verwendet man als Lösungsmittel

309823/1088

2258349

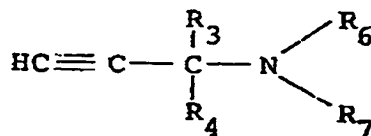
ein Lösungsmittel, das in der Lage ist, mit dem abgespaltenen Wasser ein Azeotrop zu bilden, beispielsweise Benzol. Das Umsetzungsprodukt wird anschliessend mit Verbindungen der Formel XIII bei Temperaturen zwischen 50 und 150° C umgesetzt. Die Umsetzung wird zweckmässigerweise in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators, wie Kupferchlorid, oder Silber- und Kobaltsalzen, durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel VII sind bekannt.

Die Verbindungen der Formel VIII können erhalten werden, indem man Propargylalkohol mit Dihydrofuran, Dihdropyran oder 4-Methoxy-5,6-dihydro-2H-pyran in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie Chlorwasserstoffsäure oder Phosphoroxychlorid, umsetzt.

Die Verbindungen der Formel X, die zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIc und IID verwendet werden, kann man erhalten, indem man Verbindungen der Formel IIb hydrolysiert. Die Hydrolyse kann in an sich bekannter Weise, beispielsweise mit Hilfe einer Mineralsäure oder einer organischen Säure, durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel XII sind entweder bekannt oder können in an sich bekannter Weise durch Umsetzung von Verbindungen der Formel XVII,



XVII

309823/1088

BAD ORIGINAL

2258349

worin R_3 , R_4 , R_6 und R_7 obige Bedeutung besitzen, mit Lithium erhalten werden.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel XVII mit Lithium wird zweckmässigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50° C in einem Lösungsmittel, wie Aethylendiamin, durchgeführt.

Zu Verbindungen der Formel XIII kann man gelangen, indem man Verbindungen der Formel V mit einem geeigneten Acetylenreagens, beispielsweise Natrium- oder Lithiumacetylid, zweckmässigerweise in einem Lösungsmittel, wie Dimethylacetamid, bei Raumtemperatur umsetzt.

Die zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formeln XIV und XV sind entweder bekannt oder können auf an sich bekannte Weise aus bekannte Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel XVII sind entweder bekannt oder können aus bekannten Ausgangsverbindungen auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I besitzen günstige pharmakodynamische Eigenschaften, die sich insbesondere in einer entzündungshemmenden Wirkung äussern. Die Verbindungen der Formel I können deshalb als entzündungshemmende Mittel verwendet werden.

309823/1088

2258349

Die Verbindungen der Formel I, worin A die Struktur (b) besitzt, und Y für Gruppen der Formeln (c) oder (d) steht, können ebenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze verwendet werden. Diese Säureadditionssalze besitzen den gleichen Grad an Wirkung wie die freien Basen. Zur Herstellung der Säureadditionssalze können als Mineralsäuren die Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, und als organische Säuren die Bernsteinsäure, Benzoesäure, Essigsäure, p-Toluolsulfonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure und Benzolsulfonsäure verwendet werden.

Verbindungen der Formel I, worin A für die Gruppe (b) steht, und Y eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe bedeutet, besitzen überdies sedativ-hypnotische und tran-
quillisierende Wirkung. Dementsprechend können diese Verbindungen der Formel I als Sedativa/Hypnotika und als Tran-
quilizer verwendet werden.

Zum Erzielen einer entzündungshemmenden Wirkung werden die Verbindungen der Formel I in einer täglichen Dosis zwischen 70 und 1500 mg verabreicht, wobei diese Dosis entweder auf einmal oder in kleineren Dosen zwischen 17,5 und 750 mg 2-4 mal täglich oder in Retardform verabreicht wird.

Zum Erzielen einer sedativ-hypnotischen und Tranquilizer-
Wirkung beträgt die täglich zu verabreichende Menge an entsprechenden Verbindungen der Formel I zwischen 150 und 2000 mg. Diese Dosis kann entweder auf einmal oder in

309823/1088

2258349

kleineren Dosen zwischen 37,5 und 1000 mg 2-4 mal täglich oder in Retardform verabreicht werden.

Für die obigen Anwendungen können die Verbindungen der Formel I zusammen mit pharmazeutisch geeigneten Verdünnungsmitteln oder Trägerstoffen und anderen üblichen Zusätzen vermischt werden und entweder oral in Form von Tabletten, Kapseln, Elixieren, Suspensionen oder Lösungen, oder parenteral in Form von Injektionslösungen, Suspensionen oder Emulsionen, verabreicht werden.

Die Verbindungen der Formel Ia bilden einen bevorzugten Teil der vorliegenden Erfindung.

Eine repräsentative Zusammensetzung, woraus auf an sich bekannte Weise Tabletten und Kapseln hergestellt werden können, wird nachfolgend beschrieben:

<u>Bestandteile</u>	<u>Gewicht (mg)</u>	
	<u>Tablette</u>	<u>Kapsel</u>
Verbindung der Formel I, z.B. 1-Naphthyl-2,3-butadien-1-ol oder 2-(p-biphenyl)-3,4- pentadien-2-ol	50	50
Tragacanth	10	-
Lactose	194,5	250
Maisstärke	25	-
Talk	15	-
Magensiumstearat	2,5	-

309823/1088

2258349

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele illustriert, worin alle Temperaturen in Grad-Celsius angegeben sind. Die Raumtemperatur beträgt zwischen 20 und 30° C, falls nicht anders angegeben.

300823/1088

2258349

Beispiel 1: 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-3,4-pentadien-2-ol

a) 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-5-dimethylamino-3-pentyn-2-ol

84 g Lithiumdraht werden in 2200 ml Äthylendiamin gelöst. Danach werden bei 0° 1040 g Dimethylaminopropyn tropfenweise zugesetzt. Schliesslich wird, eine Lösung von 70 g 6-Methoxy-2-acetonaphthon in 500 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugesetzt und das erhaltene Gemisch während 18 Stunden bei 25° gerührt. Anschliessend wird das Gemisch auf Eis geschüttet. Nach Extraktion mit Methylenchlorid und entsprechender Aufarbeitung erhält man das 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-5-dimethylamino-3-pentyn-2-ol.

b) 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-5-dimethylamino-3-pentyn-2-ol-methjodid

Das im Verfahren des Abschnittes a) erhaltene 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-5-dimethylamino-3-pentyn-2-ol wird in 1 Liter Aceton gelöst und die Lösung bei 0° mit 60 ml Methyljodid versetzt. Anschliessend wird während 18 Stunden bei 5° stehen gelassen und danach das Gemisch eingedampft. Der Rückstand wird mit 500 ml Äther behandelt. Danach wird abfiltriert und der Rückstand mit Äther gewaschen. Das erhaltene 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-5-dimethylamino-3-pentyn-3-ol-methjodid schmilzt bei 114-117°.

300823/1088

BAD ORIGINAL

2258349

c) 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-3,4-pentadien-2-ol

102 g 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-5-dimethylamino-3-pentyn-2-ol-methjodid, 2000 ml wasserfreies Tetrahydrofuran und 17,4 g Lithiumaluminiumhydrid werden zusammen während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 26 ml einer 15 %igen wässrigen Natriumhydroxid-Lösung zugesetzt und danach noch festes Natriumsulfat eingetragen. Nach Abfiltrieren wird das Filtrat zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Aether aufgenommen, gewaschen und getrocknet. Nach Stehenlassen der Aetherlösung bei 5° bilden sich Kristalle von 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-3,4-pentadien-2-ol vom Smp. 46-50°.

Beispiel 2: 2-(6'-Chlor-2'-naphthyl)-3,4-pentadien-2-ol

Unter Verwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens, jedoch bei Ersatz des dort in Stufe a) verwendeten 6-Methoxy-2-acetonaphthon durch ungefähr äquivalente Anteile von 6-Chlor-2-acetonaphthon gelangt man zum 2-(6'-Chlor-2'-naphthyl)-3,4-pentadien-2-ol vom Smp. 60-61°.

Beispiel 3: 1-(p-tert. Butylphenyl)-2,3-butadien-1-ola) 1-(p-tert. Butylphenyl)-4-(2'-tetrahydropyranyloxy)-2-butyne-1-ol

Zu einem Grignard-Gemisch hergestellt auf übliche Weise aus 7,3 g Magnesium und 35,7 g Äthylbromid in 167 ml trockenem Tetrahydrofuran fügt man tropfenweise eine Lösung von 40,6 g 3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-propyn in 40 ml trockenem Tetra-

309823/1088

2258349

hydrofuran zu. Nach einstündigem Stehen bei Raumtemperatur fügt man eine Lösung von 35,6 g p-tert. Butylbenzaldehyd in 71 ml trockenem Tetrahydrofuran tropfenweise zu. Danach wird 18 Stunden bei 25° stehen gelassen. Nach Eintropfen von 15 ml einer wässrigen 1N Natriumhydroxid-Lösung werden 20 g wasserfreies Natriumsulfat zugefügt. Dann wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Benzol aufgenommen, die benzolische Lösung mit einer wässrigen 1N Natriumhydroxid-Lösung und danach mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Destillation bei 150° Badtemperatur und einem Druck von 0,3 mm erhält man das reine 1-(p-tert. Butylphenyl)-4-(2'-tetrahydropyranyloxy)-2-butyne-1-ol als farbloses Öl.

b) 1-(p-tert. Butylphenyl)-2,3-butadien-1-ol

Zu einer Lösung von 32 g 1-(p-tert. Butylphenyl)-4-(2'-tetrahydropyranyloxy)-2-butyne-1-ol in 100 ml wasserfreiem Äther fügt man portionsweise 4,8 g Lithiumaluminiumhydrid zu. Danach lässt man 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen und fügt anschliessend vorsichtig 4 ml Wasser zu gefolgt von 10 g Natriumsulfat. Nach Abfiltrieren wird das Filtrat eingedampft und der rohe ölige Rückstand chromatographiert, (Silicagel G Kolonne, Benzol/Triäthylamin 99:1 als Eluiermittel), wobei man das 1-(p-tert. Butylphenyl)-2,3-butadien-1-ol als Öl erhält.

304823/1088

2258349

Beispiel 4: 1-(p-tert. Butylphenyl)-4-methyl-2,3-pentadien-1-ol

Unter Verwendung des im Beispiel 3 beschriebenen Verfahrens, jedoch bei Ersatz des dort verwendeten 3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-propyn durch ungefähr äquivalente Anteile von 3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-butyn erhält man das 1-(p-tert. Butylphenyl)-4-methyl-2,3-pentadien-1-ol als Öl.

Beispiel 5: 2-(p-Bromphenyl)-5-methyl-3,4-hexadien-2-ol

Unter Verwendung des im Beispiel 3 beschriebenen Verfahrens, jedoch bei Ersatz der dort verwendeten 3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-propyn und p-tert. Butylbenzaldehyd durch ungefähr äquivalente Anteile von 3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-3-methyl-1-butyn und p-Bromacetophenon gelangt man zum 2-(p-Bromphenyl)-5-methyl-3,4-hexadien-2-ol.

Beispiel 6:

Unter Verwendung des im Beispiel 3 beschriebenen Verfahrens, jedoch bei Ersatz des dort in Stufe a) verwendeten p-tert. Butylbenzaldehyd durch ungefähr äquivalente Anteile von

- a) p-Phenyl-acetophenon und
- b) 1-Cyclohexenyl-acetophenon

gelangt man zum

- a) 2-(p-Biphenyl)-3,4-pentadien-2-ol vom Smp. 55-57° und
- b) 2-(p-1'-Cyclohexenylphenyl)-3,4-pentadien-2-ol.

309823/1088

BAD ORIGINAL

2258349

Beispiel 7: 2-(p-Bromphenyl)-3,4-pentadien-2-ola) 2-(p-Bromphenyl)-5-dimethylamino-3-pentyn-2-ol-methjodid

13,88 g Lithiumdraht werden in 500 ml Äthylendiamin gelöst. Nach Verschwinden der blauen Farbe erhält man eine graue Suspension, die bei 5° tropfenweise mit 166,3 g 3-Dimethylamino-1-propyn versetzt wird. Nach einstündigem Stehen bei Raumtemperatur wird eine Lösung von 50 g p-Bromacetophenon in 250 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Danach wird während 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann das Gemisch auf Eis geschüttet. Nach Extraktion mit Chloroform und Verdampfen der Chloroform-Lösung erhält man 62,9 g rohes 2-(p-Bromphenyl)-5-dimethylamino-3-pentyn-2-ol, das in 500 ml Aceton gelöst wird. Dieser Lösung werden 18 ml Methyljodid zugesetzt. Nach 18 stündigem Stehen bei 5° wird die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit einem Gemisch von Chloroform und Äther behandelt. Hierbei erhält man 68 g reines 2-(p-Bromphenyl)-5-dimethylamino-3-pentyn-2-ol-methjodid vom Smp. 185-190°.

b) 2-(p-Bromphenyl)-3,4-pentadien-2-ol

In 500 ml trockenes Pyridin werden 500 mg Lithiumaluminiumhydrid eingetragen. Danach werden zwischen 15 und 20° 25 g 2-(p-Bromphenyl)-5-dimethylamino-3-pentyn-2-ol-methjodid zugesetzt. Nach Auflösung werden weitere 2,5 g Lithiumaluminiumhydrid portionsweise zugefügt. Nach zweistündigem Stehen werden 3 ml einer 15 %igen wässrigen Natriumhydroxid-

304823/1088

2258349

Lösung tropfenweise zugesetzt. Danach gibt man noch 5 ml Wasser hinzu und filtriert das Gemisch durch eine Cellitschicht. Aus dem Filtrat wird das Pyridin bei 40° (Gasdurchflusskolonne) entfernt und der ölige Rückstand in Benzol gelöst. Die Benzollösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Äther umkristallisiert. Nach Vakuumdestillation erhält man das 2-(p-Bromphenyl)-3,4-pentadien-2-ol vom Smp. 45-50°.

Beispiel 8: 2-(p-Isobutylphenyl)-3,4-pentadien-2-ol

Unter Verwendung des im Beispiel 7 verwendeten Verfahrens, jedoch bei Ersatz von im Abschnitt a) verwendeten p-Bromacetophenon durch äquivalente Anteile von p-Isobutylacetophenon gelangt man zum 2-(p-Isobutylphenyl)-3,4-pentadien-2-ol.

Beispiel 9: 2-(p-Biphenyl)-3,4-heptadien-2-ol

a) 2-(p-Biphenyl)-3-butyne-2-ol

In eine Lösung von 46,6 g p-Phenylacetophenon in 250 ml Dimethylsulfoxyd werden 65,6 g eines Lithiumacetylid-äthylendiamin-Komplexes eingetragen. Nach 18 stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Gemisch in 2 Liter Eiswasser eingetragen. Das anfänglich ölige Produkt wird beim Stehen fest. Nach Abfiltrieren und Umkristallisation auf 150 ml Isopropylalkohol erhält man das 2-(p-Biphenyl)-3-butyne-2-ol vom Smp. 75-80°.

309823/1088

2258349

b) 2-(p-Biphenylyl)-5-(1'-piperidyl)-3-heptyn-2-ol

Ein Gemisch von 29,94 g 2-(p-Biphenylyl)-3-butyn-2-ol, 17,58 g 1-(1'-Piperidyl)-1-propen und 17,27 g Kupferchlorid wird während 1 Stunde bei 60° gehalten. Danach wird abgekühlt und das Gemisch mit 300 ml Aether verrührt. Danach wird filtriert und das Filtrat 5 mal mit eiskaltem Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird die Lösung zur Trockne eingedampft, wobei man das rohe 2-(p-Biphenylyl)-5-(1'-piperidyl)-3-heptyn-2-ol als Feststoff erhält.

c) 2-(p-Biphenylyl)-5-(1'-piperidyl)-3-heptyn-2-ol-methjodid

25 g 2-(p-Biphenylyl)-5-(1'-piperidyl)-3-heptyn-2-ol werden in 125 ml Acetonitril gelöst. Die Lösung wird anschliessend mit 18 g Methyljodid versetzt. Danach lässt man während 18 Stunden bei 5° stehen. Das Gemisch wird anschliessend zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit trockenem Aether verrührt, wobei kristallines 2-(p-Biphenylyl)-5-(1'-piperidyl)-3-heptyn-2-ol-methjodid erhalten wird.

d) 2-(p-Biphenylyl)-3,4-heptadien-2-ol

2-(p-Biphenylyl)-5-(1'-piperidyl)-3-heptyn-2-ol-methjodid wird unter Verwendung des im Beispiel 7 beschriebenen Verfahrens mit Lithiumaluminiumhydrid behandelt. Hierbei erhält man das 2-(p-Biphenylyl)-3,4-heptadien-2-ol vom Sdpkt. 165-175°/0,28 mm Hg.

309823/1088

2258349

Beispiel 10: 2-(p-Cyclohexyl-m-chlorphenyl)-3,4-pentadien-
2-ol

Unter Verwendung des im Beispiel 9. beschriebenen Verfahrens, jedoch bei Ersatz des dort in Stufe a) verwendeten p-Phenylacetophenons durch äquivalente Anteile von p-Cyclohexyl-m-chloracetophenon gelangt man zum 2-(p-Cyclohexyl-m-chlorphenyl)-3,4-pentadien-2-ol.

Beispiel 11:

Unter Verwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens und geeigneter Ausgangsverbindungen in ungefähr äquivalenten Anteilen gelangt man zu folgenden Verbindungen:

- a) 1-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-2,3-butadien-1-ol vom Smp. 73-75°,
- b) 2-(2'-Naphthyl)-5-methyl-3,4-hexadien-2-ol als Flüssigkeit,
- c) 2-(2'-Naphthyl)-3,4-heptadien-2-ol als Flüssigkeit,
- d) 2-(2'-Naphthyl)-3,4-pentadien-2-ol vom Smp. 48°,
- e) 3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-6-methyl-4,5-heptadien-3-ol vom Smp. < 40°,
- f) 3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-1,6-dimethyl-4,5-heptadien-3-ol vom Smp. 105°,
- g) 3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-1-methyl-4,5-hexadien-3-ol Brechungsindex 1,6076 bei 23°,

309823/1088

BAD ORIGINAL

2258349

- h) 3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-4,5-hexadien-3-ol, Brechungsindex 1,673 bei 23°, oder
- i) 2-(6'-Chlor-2'-naphthyl)-5-methyl-3,4-hexadien-2-ol vom Sdpkt. 130-150° bei 0,4 mm Hg.

Beispiel 12:

Unter Verwendung der in den Beispielen 3, 7 oder 9 beschriebenen Verfahren und entsprechender Ausgangsverbindungen in ungefähr äquivalenten Anteilen gelangt man zu:

- a) 2-(p-Isobutylphenyl)-5-methyl-3,4-hexadien-2-ol als Flüssigkeit,
- b) 2-[p-(4'-methoxyphenyl)-phenyl]-3,4-pentadien-2-ol vom Smp. 77-82°,
- c) 1-(p-Biphenyl)-2,3-butadien-1-ol als Flüssigkeit,
- d) 2-(p-Biphenyl)-5-methyl-3,4-hexadien-2-ol vom Sdpkt. 135°/0,15 mm Hg,
- e) 2-[p-(4'-Chlorphenyl)-phenyl]-3,4-pentadien-2-ol vom Smp. 106°,
- f) 3-(p-Biphenyl)-4,5-hexadien-3-ol, Sdpkt. 150-160°/0,075 mm Hg,
- g) 2-[p-(4'-Fluorphenyl)-phenyl]-3,4-pentadien-2-ol vom Smp. 70-81°,
- h) 2-(p-Cyclohexylphenyl)-3,4-pentadien-2-ol vom Smp. 157-162°,
- i) 2-[p-(1-Methyl-4-piperazinyl)-phenyl]-3,4-pentadien-2-ol, das in Form seines Fumarats bei 128-131° schmilzt und
- j) 2-(p-Morpholino-phenyl)-3,4-pentadien-2-ol vom Smp. 76-82°.

309823/1088

2258349

Beispiel 13: 2-(p-Biphenylyl)-3-methyl-3,4-pentadien-2-ol

Zu einem Grignard-Reagens, das auf übliche Weise aus 6,8 g 1-Brom-2-butyne und 2 g Magnesium in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran hergestellt wird, gibt man tropfenweise eine Lösung von 10 g 4-Acetylbiphenyl in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran. Danach wird das Reaktionsgemisch während 40 Minuten am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und, nachdem es während 18 Stunden bei Raumtemperatur stehen geblieben ist, in eine kalte verdünnte wässrige Ammoniumchloridlösung eingetragen. Das erhaltene Gemisch wird mehrere Male mit Chloroform extrahiert, die Extrakte vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und zur Trockne eingedampft. Das als Rückstand erhaltene Rohprodukt wird chromatographiert, wobei Silicagelplatten und ein 1 %iges Triäthylamin/Chloroform-Lösungsmittelsystem als Eluiermittel verwendet wird. Hierbei gelangt man zum 2-(p-Biphenylyl)-3-methyl-3,4-pentadien-2-ol.

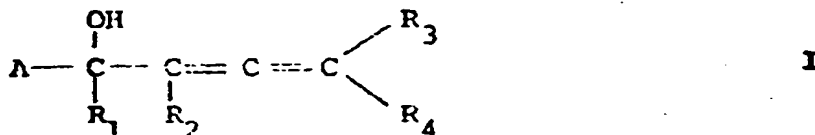
309823/1088

BAD ORIGINAL

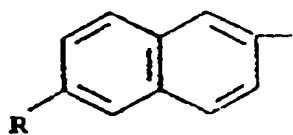
2258349

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

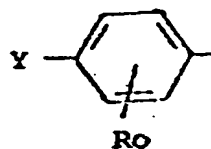


worin R_1 für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen, R_2 für Wasserstoff oder einen Methylgruppe und R_3 und R_4 jeweils für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen stehen mit der Massgabe, dass zumindest einer der Substituenten R_3 und R_4 Wasserstoff bedeutet, falls R_2 für Methyl steht, A Gruppen der Formeln



(a)

oder



(b)

bedeutet, worin R für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-

309823/1088

BAD ORIGINAL

2258349

gruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylthiogruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder die Difluormethoxygruppe steht, R_0 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom und Y Brom, Jod, eine tert. Butyl- oder Isobutylgruppe, eine Cyclohexyl- eine Cyclohexenyl-, eine Phenyl- oder eine durch Fluor, Chlor, Brom, eine Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Gruppen der Formeln



(c)

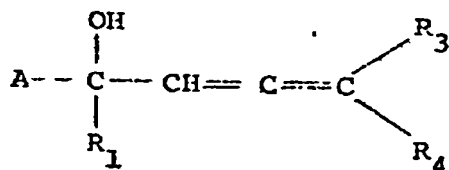


(d)

worin R_5 für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen steht, substituierte Phenylgruppe bedeuten

dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

a) Verbindungen der Formel Ia,

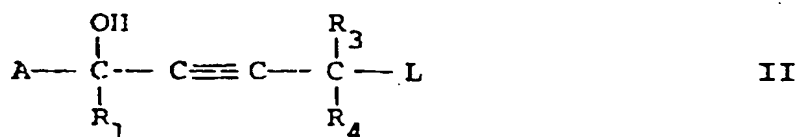


Ia

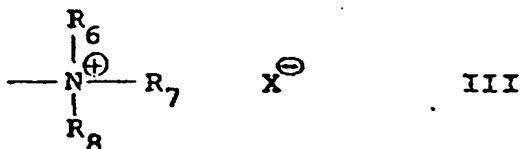
309823/1088

2258349

worin A, R₁, R₃ und R₄ obige Bedeutung besitzen, gelangt, indem man auf Verbindungen der Formel II



worin A, R₁, R₃ und R₄ obige Bedeutung besitzen, und L für eine Tetrahydrofuran-2-yloxy-, eine Tetrahydropyran-2-yloxy-, oder eine 4-Methoxytetrahydropyran-4-yloxy-Gruppe, Fluor, Chlor, Brom oder Jod, eine Alkylsulfonylgruppe, worin der Alkylrest substituiert oder unsubstituiert ist, eine Arylsulfonyloxygruppe, worin der Arylrest aus Naphthyl oder einer substituierten oder unsubstituierten Phenylgruppe besteht, oder eine Gruppe der Formel III,



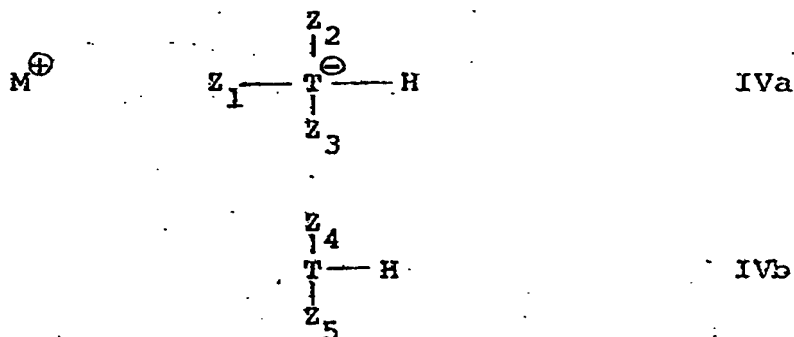
steht, worin R₆ und R₇ gleich oder verschieden sind und jeweils eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder R₆ und R₇ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Homopiperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, die jeweils unsubstituiert oder durch 1-3 Alkylgruppen mit jeweils mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, bilden,

306823/1088

2258349

R_8 eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet und X^\ominus für ein Anion einer Mineralsäure oder einer organischen Sulfonsäure steht, mit der Massgabe, dass das Anion einer Mineralsäure nicht das Fluoridjod ist,

Diboran oder ein reduktives komplexes Metallhydrid der Formeln IVa oder IVb,



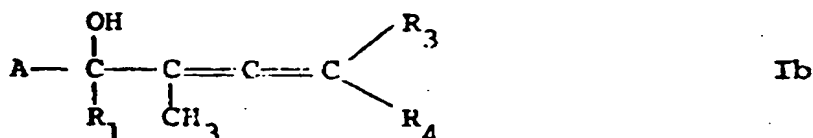
worin T für ein dreiwertiges Uebergangselement, Aluminium, Bor oder Gallium, Z_1 , Z_2 und Z_3 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxyalkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, M ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall und Z_4 und Z_5 , die gleich oder verschieden sind, und jeweils Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeuten, in einem aprotischen Medium, das

309823/1088

2258349

für die Reaktion nicht nachteilig ist, einwirken lässt, oder

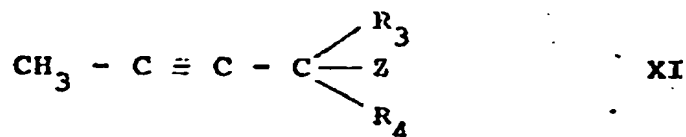
b) zu Verbindungen der Formel Ib,



worin A, R₁, R₃ und R₄ obige Bedeutung besitzen, gelangt, indem man Verbindungen der Formel V,



worin A und R₁ obige Bedeutung besitzen, mit einem Grignard-Reagens, das unter Verwendung von Verbindungen der Formel XI,

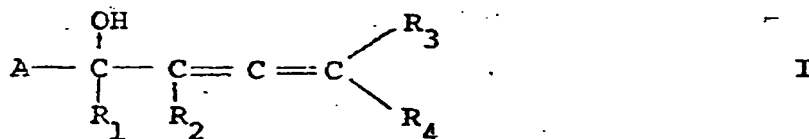


worin R₃ und R₄ obige Bedeutung besitzen und Z für Brom, Chlor oder Jod steht, erhalten wird, umgesetzt und das Reaktionsprodukt hydrolysiert.

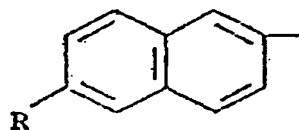
309823/1088

2258349

2. Verbindungen der Formel I,

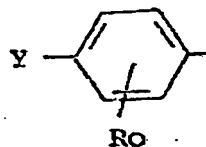


worin R_1 für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen, R_2 für Wasserstoff oder einem Methylgruppe und R_3 und R_4 jeweils für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen stehen mit der Massgabe, dass zumindest einer der Substituenten R_3 und R_4 Wasserstoff bedeutet, falls R_2 für Methyl steht, A Gruppen der Formeln



(a)

oder



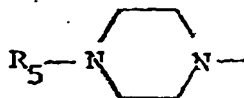
(b)

bedeutet, worin R für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylthiogruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder die Difluormethoxygruppe steht, Ro Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom und Y Brom, Jod, eine tert. Butyl- oder Isobutylgruppe, eine Cyclohexyl-, eine Cyclohexenyl-, eine Phenyl- oder eine durch Fluor, Chlor, Brom, eine Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Gruppen der Formeln



(c)

oder



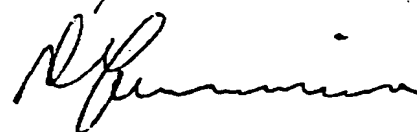
(d)

309823/1088

2258349

worin R_5 für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen steht, substituierte Phenylgruppe bedeuten.

3. Arzneimittel, gekennzeichnet durch den Gehalt an
5 Verbindungen der Formel I.

für SANDOZ AG.


309323/1088

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)